

Kdy nasazovat inhibitory protonové pumpy

Štěpán Šembera, Jiří Cyrany, Ilja Tachecí

II. interní gastroenterologická klinika Fakultní nemocnice a Lékařská fakulta UK v Hradci Králové

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou dostupné v klinické praxi již 35 let a za dobu jejich používání se staly velmi často předepisovanou medikací. V některých zemích je užívá okolo 10 % populace. Je tomu tak pro jejich schopnost nejúčinněji potlačovat produkci kyseliny chlorovodíkové žaludeční sliznicí a tím efektivně léčit zejména vředovou chorobu gastroduodena a gastroezofageální refluxní chorobu. Dále jsou tyto léky široce využívány v prevenci těchto nemocí i při léčbě funkční dyspepsie. Zdánlivě příznivý bezpečnostní profil těchto léků získal při jejich širokém nasazení v populaci za posledních 15 let významné trhliny. Užívání PPI je spojeno s rizikem vzniku klostridiové kolitidy, s akutním i chronickým renálním poškozením, osteoporotickými frakturami i malabsorpcí některých mikronutrientů. Rizika spojená s užíváním PPI by měla předepisující lékaře vést ke správně vedené farmakotereapii.

Klíčová slova: inhibitory protonové pumpy, vředová choroba gastroduodena, refluxní ezofagitida, *Helicobacter pylori*, funkční dyspepsie, nežádoucí účinky, komplikace.

When to use proton pump inhibitors

Proton pump inhibitors (PPIs) have been available in clinical practice for 35 years, and during the time of their use, they have become a very frequently used medication. In some countries, around 10% of the population uses them. This is due to their ability to most effectively suppress the production of hydrochloric acid by the gastric mucosa, thereby treating primarily peptic ulcer disease of the gastroduodenum and gastroesophageal reflux disease. Furthermore, these drugs are widely used in the prevention of these diseases and in the treatment of functional dyspepsia. The seemingly favorable safety profile of these drugs has acquired significant flaws with their widespread use in the population over the last 15 years. The use of PPIs is associated with the risk of developing clostridial colitis, acute and chronic renal injury, osteoporotic fractures, and malabsorption of some micronutrients. The risks associated with the use of PPIs should lead prescribing doctors to properly managed pharmacotherapy.

Key words: proton pump inhibitors, gastroduodenal ulcer disease, reflux esophagitis, *Helicobacter pylori*, functional dyspepsia, side effects, complications.

Úvod

Inhibitory protonové pumpy (PPI) jsou léky, které jsou již mnoho let rutinně využívány v běžné klinické praxi pro svou schopnost velmi dobře snižovat intragastrické pH. Míra použití PPI je velmi vysoká, tyto léky dlouhodobě užívá v některých západních zemích okolo 10 % dospělé populace. V Anglii jsou PPI dokonce druhý nejpredepisovanější lék. Velmi časté využití PPI je důvodem, proč jsou sledovány možné nežádoucí účinky spojené s užíváním těchto léků a ty jsou důvodem k opatrnosti při preskripci.

Profil skupiny

Omeprazol byl schválen pro klinické použití a začal se v klinické praxi užívat před 35 lety, v roce 1989. Od té doby byly na trh uvedeny další molekuly z rodiny inhibitorů protonové pumpy (PPI), a sice esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol a dexlansoprazol, přičemž poslední jmenovaný v ČR není registrován.

PPI jsou acidolabilní slabé báze, účinná látka musí být před pro středím žaludku chráněna acidorezistentním obalem tak, aby dosáhla tenkého střeva. Produkují se proto jako potahované tablety nebo

INZERCE

želatinové kapsle. Mechanismus účinku PPI spočívá v kovalentní vazbě na H⁺/K⁺ ATPázu, čímž dojde k její úplné blokádě. Syntéza nového enzymu buňce zabere až 46 hodin. Léky s takto robustním mechanismem suprese sekrece bazí mají své limity ve farmakokinetické rovině, ty vysvětlují nedostatečný klinický účinek u některých nemocných. PPI může blokovat H⁺/K⁺ ATPázu pouze v případě, že je tato pumpa exprimována na luminální membráně buňky. K tomu dochází až na základě stimulace potravou. Nikdy nedochází k expresi všech H⁺/K⁺ ATPáz na membráně pól buňky, ve skutečnosti jich buňka „vystavuje“ asi 2/3. Dalším úskalím je velmi krátký poločas účinku léků, který se pohybuje mezi 0,5 až 1 hodinou u omeprazolu, nejvýše však dosahuje 2 hodin (rabeprazol, pantoprazol). A nakonec i čas, ve kterém léčivo dosahuje maximálních plazmatických koncentrací, je také variabilní, u omeprazolu je 0,5 až 3,5 hodiny, u pantoprazolu 2–3 hodiny, u rabeprazolu 2–5 hodin. Z toho vyplývá náročnost načasování užití léku před prvním denním jídlem a podává vysvětlení pro případný nedostatečný efekt. To také vysvětluje, proč je vhodné nemocnému s nedostatečným efektem léku doporučit delší odstup jídla od užití léku, namísto tradiční půlhodiny až 1 hodinu. S tímto však lze pracovat pouze u symptomatických nemocných, kteří jsou motivováni odkládat takto dlouho první denní jídlo. Další strategií, jak čelit těmto úskalím, je navýšit dávkování léku na 2x denně, eventuálně změnit lék za jiný ze skupiny PPI (1).

Dle některých studií na zvířatech i lidech je patrné, že blokáda H⁺/K⁺ ATPázy kovalentní vazbou PPI není ireverzibilní. Obnovení sekrece kyseliny chlorovodíkové bylo u lidí pozorováno po efektivní léčbě omeprazolem již po 24 hodinách. Pouze u pantoprazolu se tato doba pohybuje až v délce odpovídající syntéze nových enzymů (46 hodin) (2).

Všechny PPI jsou v játrech více či méně metabolizovány cytochromem P450 2C19, viz tabulka 1. Metabolická aktivita jedinců pro CYP2C19 je zásadní pro efektivitu léčby PPI. V kavkazské populaci je asi 3 % pomalých metabolizátorů, kdežto ultrarychlých a rychlých metabolizátorů je v populaci 32 %. Medián intragastrického pH je u těchto rychlých metabolizátorů při užití PPI 3–4, u osob se střední úrovní metabolismu 4–5 a u pomalých metabolizátorů 6. Menší vliv variant v CYP2C19 v populaci byl pozorován u esomeprazolu a rabeprazolu. U omeprazolu a esomeprazolu je pozorována inhibice CYP2C19 v čase, což vede k navyšování plazmatických hladin a prodlužování biologického poločasu (3).

Stran interakce s jinými léky je omeprazol nejvíce rizikový, typická interakce nastává s klopidoogrelem, u nějž dochází ke snížení efektu, naopak pantoprazol se jeví stran interakcí s jinými léky jako nejbezpečnější. Nicméně na toto téma proběhla jedna randomizovaná zaslepená

studie, která prokázala dobrý gastroprotektivní efekt omeprazolu, aniž by byl pozorován zvýšený výskyt trombotických příhod (4).

Indikace

Snížení gastrického pH má přínos při prevenci a léčbě peptického vředu spolu s jeho hlavní komplikací – krvácením, při eradikaci *Helicobacter pylori*, při léčbě Zollinger-Ellisonova syndromu, při léčbě gastroezofageální refluxní choroby včetně Barrettova jícnu a v případě funkční dyspepsie spojené s hyperaciditou.

Výčet terapeutických indikací popsany v SPC (Souhrn údajů o léčivém přípravku) se pro jednotlivá léčiva ze skupiny PPI liší. Nejužší jsou pro pantoprazol a rabeprazol, které lze použít dle SPC při léčbě vředové choroby gastroduodena, erozivní refluxní ezofagitidy, eradikaci *Helicobacter pylori* a Zollinger-Ellisonova syndromu. Omeprazol, esomeprazol a lansoprazol lze nadto indikovat při prevenci vředové choroby gastroduodena u rizikové populace, prevenci vzniku peptického vředu v souvislosti s užitím nesteroidních antirevmatik (NSAID) a při léčbě refluxní choroby gastroduodenální bez refluxní ezofagitidy. Ostatní použití těchto léků je třeba vnímat jako „off-label“, tedy i například v situaci, kdy lék podáváme při léčbě funkční dyspepsie. PPI v léčbě eosinofilní ezofagitidy či chronické pankreatitidy s pankreatickou substitucí jsou specifické indikace, které nebudou v tomto textu blíže komentovány.

Indikace léčby PPI je v případě léčby vředové choroby gastroduodena podložena silnými argumenty. Metaanalýza 30 dvojitě zaslepených randomizovaných zkoušek prokázala o 15 % lepší zhojení ulcerace žaludku či duodena při použití omeprazolu v porovnání s cimetidinem či ranitidinem ($p < 0,001$) po 2 týdnech léčby (5). V případě krvácení do horní části trávicího traktu je doporučeno podání vysoké dávky PPI intravenózně, ve studiích bylo prokázáno, že tento režim vede k nižšímu výskytu krvácení či stigmat krvácení při endoskopii (Forrest I a IIA a IIB). Popsané dávkování tedy vede k menší potřebě endoskopické léčby. Studie však neprokázaly nižší četnost úmrtí v souvislosti s krvácením, méně recidiv krvácení či menší potřebu chirurgického řešení krvácení (6). Délka léčby ulcerace pomocí PPI závisí na charakteristice ulcerace (velikost, komplikace, etiologie...) a je určena gastroenterologem. Léčba obvykle trvá 1–3 měsíce.

Jednou z nejčastějších a zároveň nejproblematictějších indikací léčby PPI zůstává takzvaná gastroprotektice, tedy prevence vzniku vředu a recidivy vředu v souvislosti s rizikovými situacemi (7). Různá doporučení navrhuji užití PPI jako prevenci vředové choroby v těchto případech:

Tab. 1. Farmakokinetické vlastnosti PPI

	Omeprazol	Esomeprazol	Lansoprazol	Pantoprazol	Rabeprazol
Biologická dostupnost, %	30–40	64–90	80–85	77	52
Čas dosažení maximální plazmatické hladiny (hodiny)	0,5–3,5	1,5	1,7	2–3	2–5
Vazba na proteiny, %	95	97	97	98	96,3
Biologický poločas, hodiny	0,5–1	1–1,5	1,6	1–1,9	1–2
Primární exkrece	Játra	Játra	Játra	Játra	Játra
Metabolismus v játrech	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19 CYP3A4	Neenzymatická clearance (malý vliv CYP2C19)

- nemocní užívající 2 a více antitrombotik (8),
- nemocní užívající kyselinu acetylosalicilovou (ASA) s antikoagulanciem (9),
- nemocní užívající duální antiagregační léčbu (10),
- nemocní s anamnézou krvácení při vředové chorobě vyžadující léčbu NSAID (11, 12),
- nemocní užívající NSAID, kteří mají střední nebo vysoké riziko krvácení (anamnéza ulcerace, věk vyšší než 65 let, vysoké dávky NSAID, kombinace s ASA, kortikoterapií, antikoagulací) (13),
- nemocní s anamnézou krvácení při vředové chorobě nebo nemocní s vícečetnými rizikovými faktory pro krvácení do trávicí trubice (vysoký věk, antikoagulační terapie, kortikoterapie, terapie NSAID vč. ASA, infekce *H. pylori*), kteří vyžadují antitrombotickou léčbu (14).

Tato pravidla lze zjednodušeně a empiricky vyjádřit pomocí akronymu TUNA2, který se k tomu začal používat:

- Thienopyridiny
- Ulcerace
- NSAID
- Aspirin
- Antikoagulace

Pokud nemocný splňuje 2 a více rizikových faktorů, prevence vzniku ulcerace pomocí PPI je indikována.

Tato doporučení jsou založena na slabých důkazech a spíše odrážejí názor expertů.

Pro úspěšnou eradikaci *Helicobacter pylori* (H. p.) je PPI zásadní. Kvalitní studie prokázaly, že použití PPI dosahuje vyšší míry eradikace H. p. oproti H2 blokátorům. To se přisuzuje zlepšení dostupnosti acidolabilních antibiotik a potencionálně i inhibičnímu efektu na množení bakterie (1). Diskuze se vede o dávce PPI, která má být užitá. Teoreticky platí, že při vyšším pH žaludku se dosahuje vyšší míry eradikace *H. pylori*. Některé studie, které porovnávaly léčbu esomeprazolem 20 mg 2x denně vs. esomeprazol 40 mg 2x denně prokazují, že vysokodávkové schéma může mít kladný efekt na eradikaci H. p. (15, 16). Studie z evropského registru eradikace *H. pylori* (HpEurReg) ukazují zvyšování dávky PPI v užívaných schématech v některých částech Evropy (17).

Gastroezofageální choroba jícnu

PPI při léčbě refluxní ezofagitidy jsou efektivnější než H2 blokátory, ev. než kombinace H2 blokátoru s prokinetikem (26 RCT v součtu zahrnující 4 032 nemocných, poměr šancí – RR 0,51, 95% konfidenční interval CI 0,44–0,59). H2 blokátor je nicméně v porovnání s placebem také efektivní (10 RCT, 1241 nemocných, RR 0,74, 95% CI = 0,66–0,84) (18). PPI jsou také efektivní pro udržení zhojené refluxní ezofagitidy v terénu trvajícího refluxu. Ve studii zkoumající endoskopický relaps onemocnění po iniciálním залечení omeprazolem (40 mg/den) následovaným udržovací léčbou ranitidin udržel remisi během 1 roku u 49 % nemocných, kdežto omeprazol u 80 % nemocných, $p = 0,003$ (19). V případě neerozivní refluxní choroby je efektivita PPI nižší z řady důvodů (vliv dysmotility horní části trávicí trubice, duodeno-gastro-

-ezofageální reflux, viscerální hypersenzitivita). PPI vs. placebo jsou efektivní s RR = 0,71, 0,65–0,78, H2 blokátory vs. placebo mají taktéž pozitivní efekt s RR = 0,78, 0,62–0,97.

Funkční dyspepsie

Funkční dyspepsie představují různé symptomy spojené s horní částí trávicí trubice (jako jsou pocity plnosti, nechutenství, tlaku po jídle či bolestivosti v epigastriu) s negativním endoskopickým nálezem, které se nepodaří vysvětlit jinak, během 6 měsíců vyšetřování. Tyto potíže jsou častým důvodem návštěvy gastroenterologa, praktického lékaře či internisty. Již randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie z roku 1998 prokázala, že omeprazol přinese úplnou úlevu od obtíží při funkční dyspepsii signifikantně častěji než placebo (38 % vs. 28 %, $p = 0,002$) (20). PPI lze tedy u nemocných s funkční dyspepsií v terapii zvažovat, minimálně je však potřeba mít na mysli, že jde o „off-label“ použití. Dále je vhodné zvážit užití H2 blokátoru, který má pro toto použití indikaci v SPC. U nemocných, kterým PPI nepřinese žádnou úlevu od obtíží typu funkční dyspepsie, je jejich další preskripce zbytečná, protože se jedná v tomto případě o symptomatickou terapii. Léčit funkční dyspepsii pomocí PPI doporučuje Britská společnost pro gastroenterologii s upřesněním, že onemocnění nereaguje na podávání vyšších dávek léků, je tedy doporučeno užívat nízké dávky (21).

Americká gastroenterologická asociace (AGA) vydala v roce 2022 expertní doporučení na snížení preskripce PPI, kde doporučuje tyto indikace spolu s časovým faktorem – viz tabulka 2.

Nežádoucí účinky

V posledních dekádách se hromadí varovné informace ohledně nevhodného nadužívání PPI. Ty vycházejí jednak z velmi četného používání PPI a jednak z četných zpráv o nežádoucích účincích. Dle populačních studií tyto léky používá v některých zemích 7–15 % všech obyvatel, v případě lidí starších 70 let to může být i 40 % (22). Situaci v České republice můžeme ilustrovat na datech z NZIS (Národní zdravotnický informační systém), dle kterých se množství předepsaných PPI za posledních 15 let zdvojnásobilo a v roce 2022 dosáhlo více než 300 milionů průměrných denních udržovacích dávek PPI, což v přepočtu odpovídá 8 % populace užívajících PPI vč. dětí. Jde o veřejná data, která nebyla publikována v recenzované vědecké studii. Práce brněnských autorů z roku 2020 na datech do roku 2018 ukazuje obdobná data (23). Nadto, z analýzy dat ze zdravotních záznamů ze Spojených států z let 2002–2009 nebyla u 62 % všech ambulantních pacientů užívajících PPI zjevná diagnóza indikující užití PPI ani obtíže vyžadující PPI ani riziková ko-medikace vyžadující PPI.

Bezpečnostní profil PPI se zpočátku jevil velmi dobře a i nyní již známé nežádoucí účinky užívání PPI jsou relativně málo časté. Avšak v situaci, kdy tyto léky užívá okolo 10 % populace, přičemž u značné části těchto nemocných lze dávku léku snížit nebo jej zcela vysadit, postihují v absolutních hodnotách zbytečně mnoho nemocných.

Riziko osteoporózy a patologických fraktur

Riziko fraktur je způsobeno indukovanou hypochlorhydrií, která vede ke zvýšení osteoklastické aktivity, dále může docházet k ovlivnění

Tab. 2. Indikace inhibitorů protonové pumpy

Indikace léčby PPI	Klinické situace
Jednoznačně indikované k dlouhodobé léčbě (> 8 týdnů)	Barrettův jícen Klinicky významná refluxní ezofagitida (LA klasifikace C/D) Stenóza jícnu při refluxní chorobě jícnu Zollinger-Ellisonův syndrom Eosinofilní ezofagitida Gastroprotektce u nemocných užívajících ASA nebo NSAID Prevence progresu idiopatické plicní fibrózy
Podmíněně indikované k dlouhodobé léčbě	Neerozivní refluxní choroba jícnu reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI Funkční dyspepsie reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI Symptomy horních dýchacích cest a laryngu způsobené refluxem reagující na PPI s návratem obtíží po vysazení PPI Refrakterní steatorea u nemocných s chronickou pankreatitidou a pankreatickou insuficiencí při substituci pankreatickými enzymy Sekundární prevence žaludečního a dvanáctníkového vředu u nemocných bez protidestičkové léčby
Nejsou indikované k dlouhodobé léčbě	Neerozivní refluxní choroba jícnu bez dlouhodobě trvající reakce na vysokou dávku PPI Funkční dyspepsie bez dlouhodobě trvající reakce na PPI Léčba kortikoidy při absenci léčby ASA nebo NSAID Prevence re-krvácení do trávicího traktu z jiných příčin než: vředová choroba včetně erozí žaludku a duodena, erozivní ezofagitida
Jednoznačně indikované k akutní léčbě (< 8 týdnů)	Eradikace <i>Helicobacter pylori</i> Prevence stresového vředu u nemocných na jednotce intenzivní péče s rizikovými faktory Nedošetřená refluxní choroba jícnu / dyspepsie Léčba vředu žaludku či duodena vyvolané NSAID
Podmíněně indikované k akutní léčbě	Úvodní léčba nebo léčba v případě obtíží u neerozivní refluxní choroby jícnu Úvodní léčba funkční dyspepsie Nedošetřená dyspepsie Prevence vředu po skleroterapii či ligaci jícnových varixů Prevence re-krvácení z lacerací při Mallory-Weissově syndromu
Není indikace podání PPI	Empirická léčba laryngo-faryngeálních obtíží Akutní neurčená břišní bolest Akutní nauzea a zvracení u něž se nepředpokládá souvislost s refluxní chorobou jícnu či ezofagitidou Jakékoliv izolované příznaky z dolního trávicího traktu

příštích tělísek s jejich hyperplazií a nakonec může být poškozena solubilizace vápníku, která vede k malabsorbci. Rozsáhlá studie případů a kontrol (case control study) z Koreji analyzovala 2388 137 pacientů starších 50 let, kdy byly porovnávány uživatelé PPI s nemocnými užívajícími H2 blokátory. Celkem bylo zjištěno 78 465 osteoporotických fraktur (3,3 %). U nemocných, kteří PPI užívali déle než 1 rok, byl poměr šancí výskytu komplikace (odds ratio, OR) 1,42, CI 95% 1,32–1,52 (24). Další obdobné studie ukazují, že riziko fraktury roste s dobou užívání PPI, naopak je nízké u mladých nemocných. U krátkodobé léčby (do 26 týdnů) nebyl v randomizované studii prokázán vliv na kostní metabolismus (25).

Akutní a chronické postižení ledvin

Na vzniku poškození ledvin se PPI spolupodílí indukci akutní intersticiální nefritidy (AIN). Při dlouhodobém působení tento typ poškození vede k chronické intersticiální fibróze. Tři studie ukazují na spojitost mezi užíváním PPI a akutním renálním poškozením. V jedné bylo nalezeno v záznamech pojišťovny 854 případů akutního renálního poškození, které byly srovnány s 3 289 kontrolami. Preskripce PPI 90 dní před výskytem renálního postižení byla spojena s mírou rizika OR 1,72; 95% CI, 1,27–2,32; $P < 0,001$ (26). Ve studii případů a kontrol z Nového Zélandu bylo srovnáváno 46 nemocných s prokázanou AIN s 460 kontrolami a užití PPI mělo riziko vyjádřené poměrem šancí výskytu OR 5,16; 95% CI, 2,21–12,05; $P < 0,001$ (27). Kanadská populační studie sledovala 290 592 uživatelů PPI starších 66 let a spojila je se stejným počtem kontrol a pátrala ve 120 denním intervalu od zahájení léčby PPI po hospitalizaci pro akutní renální poškození s výsledkem 13,49 vs. 5,46 na 1000 pacientů-roků (HR, 2,52;

95% CI, 2,27–2,79) v neprospěch PPI (27). Chronické renální postižení je popisováno například ve studii případů a kontrol z USA, kde bylo 4 711 případů spojeno s 18 023 kontrolami a poměr šancí výskytu OR byl 1,1, 95% CI 1,05–1,16 (28). Prospektivní studie sledující 10482 nemocných po dobu téměř 14 let odhalila, že 322 uživatelů PPI mělo vyšší riziko vzniku chronického renálního poškození (OR 1,45, 95% CI 1,11–1,9). Ze studie plyne 10leté riziko chronického renálního poškození u uživatelů PPI 11,8 % vs. 8,5 % u nemocných bez PPI, absolutní rozdíl rizik jsou tedy 3,3 procentní body. Riziko bylo závislé na užívané dávce (29).

Gastrointestinální infekce

Absence kyseliny chlorovodíkové v žaludku může vést k bakteriálnímu přerůstání v tenkém střevě a zvýšení rizika gastrointestinálních infekcí, zejména klostridiové kolitidy. To mimo jiné prokázala randomizovaná placebem kontrolovaná studie, která zařadila 17 598 nemocných užívajících pantoprazol 40 mg denně a sledovala je 3 roky. Poměr šancí na získání klostridiové kolitidy byl OR 1,33, 95% CI 1,01–1,75. Na každých 301 pacientů vystavených léčbě PPI tak vzniká jeden případ klostridiové kolitidy (30).

Deficit mikronutrientů

Některé studie poukazují na možný deficit vitamínu B12 a hypomagnesemii při dlouhodobém užívání PPI (25).

Na jedné straně jsou publikované práce poukazující na možné nežádoucí účinky PPI studie nižší kvalitativní kategorie, neschopné prokázat kauzalitu. Na straně druhé jde o nežádoucí účinky mnohdy

INZERCE

s významným dopadem na zdraví nemocných. S ohledem na množství užívaných PPI napříč populací by měly být možné nežádoucí účinky brány v potaz a podtrhují tak význam správné farmakoterapeutické praxe. Jsou důvodem, proč by měl každý lékař/lékařka zajistit, aby jeho nemocní dostávali PPI pouze při jasné indikaci, pouze po jasně definované dobu do dosažení cíle léčby (např. vymizení peptických obtíží). U nemocných, kteří dostávají PPI z preventivních důvodů, je nutné používat nejnížší možnou dávku. U chronických uživatelů PPI by měly být zvažovány pravidelné densitometrie u starších nemocných, kontroly renálních funkcí, případně měření hladin mikronutrientů. H2 blokátory (famotidin) se jeví z hlediska nežádoucích účinků jako bezpečnější, proto je vhodné zvážit záměnu PPI za ně (např. u funkční dyspepsie, refluxní choroby jícnu, gastroprotektce).

Americká gastroenterologická asociace (AGA) vydala v roce 2022 expertní doporučení na snížení preskripce PPI, kde navrhuje tyto postupy:

1. U všech nemocných užívajících PPI by měl (praktický) lékař/lékařka pravidelně přehodnocovat platnost indikace PPI.
2. U všech nemocných bez jasné indikace k užívání PPI by měl být proveden pokus o vysazení léku.
3. U většiny nemocných užívajících PPI 2× denně by mělo být zváženo snížení dávkování na 1× denně.
4. Vysazování PPI by nemělo být zvažováno u nemocných s komplikovanou gastroezofageální refluxní chorobou (závažná erozivní ezofagitida, ulcerace, stenóza), Barrettovým jícnem, eozinofilní ezofagitidou nebo idiopatickou plicní fibrózou.
5. Riziko krvácení v horní části GIT by mělo být u uživatelů PPI před jejich případným vysazením posuzováno individuálně. U nemocných

s vysokým rizikem krvácení z horního GIT by nemělo být uvažováno o vysazení PPI.

6. Nemocní, kteří přerušují dlouhodobou léčbu PPI, by měli být informováni o možném vzniku dočasného zhoršení symptomů vznikajících vlivem hypersekrece kyseliny chlorovodíkové (rebound fenomén).
7. Při vysazování PPI lze zvolit náhlé úplné vysazení léku i postupné snižování dávky.
8. Rozhodnutí vysadit PPI by mělo být založeno výhradně na absenci indikace pro užívání PPI, a nikoli na základě obav ze vzniku nežádoucích účinků. Přítomnost nežádoucích účinků nebo jejich historie u aktuálního uživatele PPI není nezávislým důvodem pro vysazení PPI. Podobně by přítomnost základních rizikových faktorů pro rozvoj nežádoucích účinků spojených s užíváním PPI neměla být nezávislým důvodem pro vysazení PPI (22).

Závěr

Inhibitory protonové pumpy jsou léky s dosud nejlepším účinkem na potlačení produkce žaludeční kyseliny. Používají se zejména k léčbě vředové choroby gastroduodena, refluxní esofagitidy, eradikaci *Helicobacter pylori* a Zollinger-Ellisonova syndromu – v těchto indikacích mají lepší výsledky v porovnání s jinými léky. Velmi dobrá efektivita a zdánlivá neškodnost těchto léků vedla k jejich velmi širokému využívání. Nicméně používání PPI s sebou potenciálně nese závažné nežádoucí účinky, mezi které patří klostridiová kolitida, osteoporóza, akutní i chronické renální postižení a malabsorpce vitamínu B12 a magnesia. I vzhledem k těmto možným nežádoucím účinkům by měla být každá indikace preskripce PPI, i ta započatá v minulosti, řádně přehodnocena.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut Liver*. 2017;11(1):27-37.
2. Shin JM, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(6):528-34.
3. El Roubi N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(4):447-60.
4. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2010;363(20):1909-17.
5. Eriksson S, Långström G, Rikner L, Carlsson R, Naesdal J. Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995;7(5):467-75.
6. Sreedharan A, Martin J, Leontiadis GI, et al. Proton pump inhibitor treatment initiated prior to endoscopic diagnosis in upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [cited 2023 Dec 15];2010(7). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6769021/>
7. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol* 2023;79(9):1159–72.
8. Kumbhani DJ, Cannon CP, Beavers CJ, et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Anticoagulant and Antiplatelet Therapy in Patients With Atrial Fibrillation or Venous Thromboembolism Undergoing Percutaneous Coronary Intervention or With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(5):629-58.
9. Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;154(5):1121-201.
10. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60.
11. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Ann Intern Med*. 2010;152(2):101-13.
12. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med*. 2019;171(11):805-22.
13. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EMM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):728-38.
14. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;122(24):2619-33.
15. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016;151(1):51-69.e14.
16. Sheu B-S, Kao A-W, Cheng H-C, et al. Esomeprazole 40 mg twice daily in triple therapy and the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication related to CYP2C19 metabolism. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(3):283-8.
17. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. *Gut*. 2021;70(1):40-54.
18. Moayyedi P, Santana J, Khan M, Preston C, Donnellan C. WITHDRAWN: Medical treatments in the short term management of reflux oesophagitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD003244.
19. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A Comparison of Five Maintenance Therapies for Reflux Esophagitis. *N Engl J Med*. 1995;333(17):1106-10.

20. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Paré P, et al. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(11):1055-65.
21. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* 2022;71(9):1697-723.
22. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology.* 2022;162(4):1334-42.
23. Kroupa R, Katinova I, Pavlik T, et al. Incidence trends of esophageal cancer in the Czech Republic by histological subtype and stage and prescription rate of acid suppressing drugs. *Cancer Epidemiol.* 2020;69:101853.
24. Park J-H, Lee J, Yu S-Y, et al. Comparing proton pump inhibitors with histamin-2 receptor blockers regarding the risk of osteoporotic fractures: a nested case-control study of more than 350,000 Korean patients with GERD and peptic ulcer disease. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):407.
25. Thurber KM, Otto AO, Stricker SL. Proton pump inhibitors: Understanding the associated risks and benefits of long-term use. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2023;80(8):487-94.
26. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol.* 2013;14(1):150.
27. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *Can Med Assoc Open Access J.* 2015;3(2):E166-71.
28. Arora P, Gupta A, Golzy M, et al. Proton pump inhibitors are associated with increased risk of development of chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2016;17(1):112.
29. Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):238-46.
30. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. *Gastroenterology.* 2019;157(3):682-691.e2.